



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND  
  
DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑯ ⑫ Offenlegungsschrift  
⑯ ⑯ DE 100 13 156 A 1

⑯ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 7/40**  
A 61 K 31/375  
A 61 K 31/05

⑯ ⑯ Aktenzeichen: 100 13 156.5  
⑯ ⑯ Anmeldetag: 17. 3. 2000  
⑯ ⑯ Offenlegungstag: 20. 9. 2001

DE 100 13 156 A 1

⑯ ⑯ Anmelder:  
Jenning, Volkhard, Dr., 28259 Bremen, DE

⑯ ⑯ Erfinder:  
gleich Anmelder

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

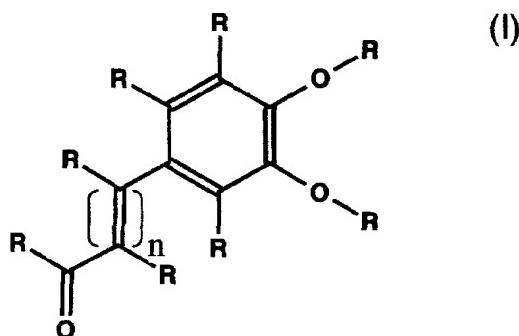
- ⑯ Verwendung eines Redoxsystems zur Stabilisierung von Wirk- und Hilfsstoffen in Präparaten zur äußerlichen Anwendung
- ⑯ Viele moderne Wirk- und Hilfsstoffe sind chemisch instabil. Bisherige topische Produkte, welche besagte Stoffe stabilisieren, sind unangenehm in der Anwendung, enthalten toxikologisch bedenkliche Stabilisatoren oder müssen unter Verwendung eines Inertgases hergestellt und abgefüllt werden. Die zu entwickelnde topische Produkte sollen diese Nachteile überwinden. Durch ein spezielles Schutzsystem auf Basis natürlicher Stoffe ist es gelungen, lipophile Stoffe selbst in Gegenwart von Sauerstoff chemisch zu stabilisieren. Dieses Schutzsystem besteht aus einem Redoxsystem aus Ascorbinsäure und mindestens einem pflanzlichen Polyphehol in Kombination mit einem Puffer einer schwachen Carbonsäure und ihres Salzes und befindet sich in einem wasserhaltigen Vehikel zur topischen Anwendung. Das Vehikel weist einen neutralen pH-Wert auf und ist angenehm in der Anwendung. Das Redoxsystem in einer kosmetischen Creme eignet sich zum stabilisieren einer Vielzahl dermatologischer oder kosmetischer Wirk- und Hilfsstoffe (z. B. Vitamine, ungesättigte Öle).

DE 100 13 156 A 1

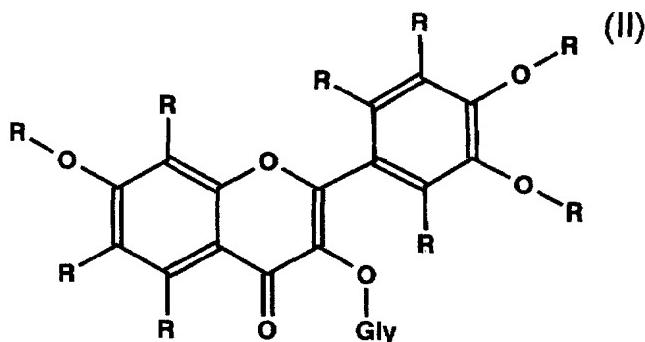
# DE 100 13 156 A 1

## Beschreibung

- Die Erfindung betrifft die Zusammensetzung eines Redoxsystems zur Stabilisierung von Wirk- und Hilfsstoffen in Zubereitungen zur topischen Anwendung. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf die Stabilisierung von lipophilen Wirk- und Hilfsstoffen durch ein spezielles Redoxsystem aus Ascorbat/Phenolat(en) und einem speziellen Puffer.
- Topische Produkte mit instabilen Wirk- und Hilfsstoffen, die häufig in Gegenwart von Licht und/oder Sauerstoff und/oder Wasser sich rasch zersetzen, haben in den letzten Jahren großes Interesse erfahren. Eine Möglichkeit zur Stabilisierung besteht in der technologischen Formulierung der Vehikel als wasserfreie Zubereitungen (Dulak, M. P., und Zecchino, J. R., Anhydrous cosmetic preparations, US 4888363, 1987). Diese Zubereitungen sind häufig aber unangenehm in der Anwendung, da sie klebrig, okklusiv und quellend sind, der Haut Feuchtigkeit entziehen und einen fettigen Glanz auf der Haut hinterlassen können.
- Eine weitere Möglichkeit besteht in der Verwendung spezieller Stabilisatorsysteme (z. B. Liu et al., Retinoid compositions, WO96/07396, 1996). Diese Stabilisatorsysteme bestehen meist aus Metallchelatoren und synthetischen Antioxidantien. Die bevorzugt verwendeten Metallchelatoren (z. B. Natriummethyldiamintetraessigsäure) und Antioxidantien (Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Sulfite, Gallate) stellen synthetische Stabilisatoren dar, über deren toxikologische Bedenklichkeit in letzter Zeit vermehrt diskutiert wird. Stattdessen bietet sich die Verwendung natürlicher Antioxidantien und Synergisten an. Die antioxidativen Eigenschaften dieser z. B. Vitamine (Tocopherol, Ascorbinsäure, Carotin) sind bestens belegt und sie werden sehr breit in der Pharmazie, Kosmetik und Lebensmittelindustrie angewendet. Die antioxidativen Eigenschaften von pflanzlichen Polyphenolen sind bekannt. Polyphenole aus z. B. der Pflanze Camellia sinensis, zeigen antioxidative Wirkung auf Rapsöl (Zandi, P., Gordon, M. H., Antioxidant activity of extracts from old tea leaves, Food Chemistry 64, 285–288, 1999).
- Quercetin, ein Flavonolaglykon, wird als Antioxidans für ungesättigte Fettsäuren in Kosmetika empfohlen (Aebi et al., Kosmetika, Riechstoffe und Lebensmittelzusatzstoffe, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Seite 14, 1978). Rutin, ein Glykosid des Quercetins, wird zum Schutz von Ascorbinsäurederivaten in kosmetischen Zubereitungen eingesetzt (Janinistyn, H., Taschenbuch der modernen Parfümerie und Kosmetik, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 4. Auflage, Seite 562, 1974). Die Verwendung von Flavonoiden in Kosmetika zum Schutz von instabilen Stoffen ist Gegenstand einer Patentanmeldung (Lanzendorfer et al., Use of flavonoids for protecting unstable cosmetic active substances and constituents in cosmetic and dermatological formulations, WO 96/18380, 1996). Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Stoffen, synergistischer und inhibitorischer Art, sind ebenso bekannt. Insbesondere ist der Synergismus von Rutin und Vitamin C bei der Bekämpfung und Prävention des Skorbut lange bekannt (Rusznayak, S., Szent-Györgyi, A., Vitamin P: Flavonols as vitamin, Nature 138, 27, 1936). Trotz dieser im allgemeinen bekannten Schutzwirkungen genannter Stoffe sind keine Beispiele bekannt, in denen durch diese natürlichen Stabilisatoren eine ausreichende Stabilität extrem instabilen Wirkstoffen wie Retinol, Retinaldehyd oder Vitamin C in topischen Produkten erreicht wurde. Ein Grund hierfür liegt in der hohen Instabilität der natürlichen Antioxidantien. Außerdem können einige natürliche Antioxidantien, z. B. Tocopherol, Ascorbinsäure, β Carotin (Fuchs, J., Potentials and limitations of the natural antioxidants RRR-alpha tocopherol, L-ascorbic acid and β-carotene in cutaneous photoprotection, Free Radical Biology & Medicine 25, 848–873, 1998) oder Flavonoide (Ohshima, H. et al., Antioxidant and pro-oxidant actions of flavonoids: effects on DNA damage induced by nitric oxid, peroxynitrite and nitroxyl anion, Free Radical Biology and Medicine 25, 1057–1065, 1998) sogar prooxidative Wirkungen entfalten.
- Darüberhinaus müssen die Zubereitungen auch in Gegenwart von Sauerstoff, z. B. im Packmittel, insbesondere nach dessen Anbruch, oder nach der Auftragung auf die Haut, die Wirk- und Hilfsstoffe stabilisieren.
- Die Aufgabe bestand daher darin, unter Verzicht auf toxikologisch umstrittenen Stabilisatoren, instabile Wirk- und Hilfsstoffe in einem wasserhaltigen Vehikel mit kosmetisch angenehmer Anwendung, insbesondere auch in Gegenwart von Sauerstoff, zu stabilisieren. Die Stoffkombinationen und Vehikel sind dabei so zu wählen, daß prooxidative Effekte unterbunden werden.
- Es war somit überraschend und für den Fachmann nicht vorherzusehen, daß eine spezielle Kombination von mindestens zwei Redoxpaaren, in Verbindung mit einem speziellen Puffer und einem speziellen pH-Bereich in einem wasserhaltigen Vehikel gemäß Anspruch 1 die Lösung dieser Aufgabe darstellen würde.
- Bevorzugte Ausgestaltungen dieses Schutzsystems sind Gegenstand der Unteransprüche.
- Gegenstand der Erfindung sind wasserhaltige Vehikel zur topischen Anwendung, die bestimmte Kombination aus mindestens zwei Redoxpaaren und einem Puffer enthalten und Wirk- und Hilfsstoffe chemisch stabilisieren. Diese Vehikel können Öl-in-Wasser Emulsionen und Cremes oder Wasser-in-Öl Emulsionen und Cremes sowie multiple Emulsionen sein. Die Stabilität der Wirk- und Hilfsstoffe kann durch Messung der Anfangskonzentration in dem Vehikel und der Konzentration nach bestimmten Lagerintervallen bestimmt werden. Die Bestimmung der Konzentrationen kann nach einer HPLC Methode oder mit UV Spektroskopie erfolgen. Als ausreichend stabile Formulierungen werden solche verstanden, die nach 12 Wochen Lagerung bei 40°C in verschlossenen Glasgefäßen, die zu 1/3 mit der Zubereitung und mit 2/3 Luft gefüllt sind, noch mehr als 60% der Ausgangskonzentration des Wirk- oder Hilfsstoffs enthalten.
- Der erste Bestandteil dieses Redoxsystems ist Ascorbinsäure oder ein Derivat der Ascorbinsäure. Derivate der Ascorbinsäure sind insbesondere Dehydroascorbinsäure und Ester der Ascorbinsäure, z. B. Ascorbylglycoside, Ascorbylpalmitat, Ascorbyldipalmitat, verschieden Salze der Ascorbylphosphate, Dehydroascorbinsäure oder andere Derivate der Ascorbinsäure oder Mischungen daraus. Diese Stoffe werden in einer Konzentration von 0,01 bis 15%, insbesondere in einer Konzentration von 0,1–1,0%, bezogen auf das gesamte Vehikel, eingesetzt.
- Ein zweiter essentieller Bestandteil dieses Redoxsystems ist ein Polyphenol mit einer Katecholstruktur, die mit einem Carbonyl-Kohlenstoffatom konjugiert ist. Die allgemeine Struktur dieser Stoffe ist in der allgemeinen Formel (I) gezeigt, wobei R für beliebige, verschiedene oder gleiche Reste steht und n Werte zwischen 0 und 20 annehmen kann.



Beispiele dieser Polyphenole mit besagten Strukturmerkmalen sind Cynarin, Rosmarinsäure, Ferulasäure, Gallensäure, Curcumin, Chlorogensäure, Aesculetin, Ellagsäure, Tellimagrandin II, oder Derivate der Stoffe. Insbesondere ist das Polyphenol ein Flavonolglycosid mit Katecholstruktur. Die allgemeine Struktur dieser Flavonolglycoside ist in der allgemeinen Formel (II) gezeigt, wobei R für beliebige, verschiedene oder gleiche Reste steht und Gly ein Zuckerrest darstellt.



Beispiele geeigneter Stoffe sind Troxerutin, Quercitrin, Hyperosid, Diosmin oder Rutin. Flavonoide, die nicht durch die vorliegende Erfindung erfasst werden sind Flavanone und Flavone (die Begriffe werden definiert in: Bors et al., Interactions of flavonoids with ascorbate and determination of their univalent redox potentials: a pulse radiolysis study, Free Radicals in Biology and Medicine 19, 45–52, 1995). Die Konzentrationen dieser Polyphenole betragen 0,01 bis 15%, insbesondere 0,1 bis 1,0%, bezogen auf das gesamte Vehikel. Die Polyphenole können auch in Form von Pflanzenauszügen angewendet werden, welche die spezifizierten Stoffe enthalten. Beispiele dieser Pflanzen sind Chamomilla Arten, Calendula Arten, Camellia Arten, Arnica Arten, Fagopyrum Arten, Saphora Arten, Citrus Arten oder Gingko biloba. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden zwei oder mehr der spezifizierten Polyphenole eingesetzt.

Ein dritter essentieller Bestandteil der Erfindung ist ein Puffer. Dieser Puffer ist die Mischung einer schwachen Säure oder schwachen Base mit ihrem jeweiligen Salz. Die Einsatzkonzentration dieses Puffers liegt bei 0,1 bis 30%, insbesondere bei 0,5 bis 5,0%. Der eingestellte pH-Wert liegt bei  $7 \pm 1,8$ , insbesondere bei 6,5–7,5. Geeignete Puffer sind Weinsäure/Natriumtartrat, Oxalsäure/Natriumoxalat, Malonsäure/Natriummalonat, Zitronensäure/Natriumcitrat, Polyacrylsäure/Natriumpolyacrylat oder Natriumdihydrogenphosphat/Natriumhydrogenphosphat. Statt Natrium können auch andere Salze verwendet werden. Schwach basische Puffer sind insbesondere organische Stickstoffverbindungen und deren Salze.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden durch das Schutzsystem lipophile Wirk- und Hilfsstoffe stabilisiert. Insbesondere handelt es sich hierbei um Stoffe wie

- Vitamin A, D und E sowie deren Derivate,
- lipophile UV-Filter wie Cinnamate und der Dibenzoylmethane,
- ätherische Öle mit ungesättigten Strukturen,
- ungesättigte Fettsäuren, z. B. Linolsäure und gamma-Linolensäure,
- Öle und Fette mit ungesättigten Fettsäuren wie Öle aus Borretsch-Nachtkerzen- oder Rosa Mosqueta-Samen.

Das Redoxsystem, der Puffer und das Retinoid befinden sich in einem speziellen Vehikel zur Applikation auf der Haut. Dieses Vehikel ist ein physikalisch stabiles Vehikel bestehend aus einer Ölphase, einer Wasserphase und Stoffen, welche die physikalische Stabilität des Vehikels erhöhen. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die Wasserphase einen Gelbildner, ein  $C_{5-7}$  Polyal (z. B. Xylitol, Mannitol oder Glucose) oder ein Oligosaccharid und einen Stoff der als Kristallisationsunterdrücker oder -verzögerer wirkt. Der Kristallisationsunterdrücker ist insbesondere die nichtkristallisierende Sorbitollösung 70%. Dieser Kristallisationsunterdrücker kann durch katalytische Hydrierung von Stärkehydrolysaten hergestellt werden. Bevorzugte Gelbildner sind Alginate, Zellulosederivate, Xanthan Gummi, Stärke, -derivate, Aerosil® Typen, Bentonite, Glycerolmonostearat, Poloxamer 127 oder polyelektrolytische Polymere, wie z. B. Polyacrylsäure, Carboxymethylcellulose oder Carrageenan.

Dieses Vehikel enthält bevorzugt keine Natriumethylendiamintetraessigsäure (NaEDTA) oder Derivate davon und

# DE 100 13 156 A 1

keine synthetischen lipophilen Antioxidantien wie Butylhydroxytoluol (BHT) oder Butylhydroxyanisol (BHA) oder Gallate.

Das Vehikel enthält vorteilhaft 30–95% Wasser und wird vorteilhaft mit Emulgatoren physikalisch stabilisiert. Beispiele dieser Emulgatoren sind:

- 5 Myristyl-, Cetyl-, Stearylalkohol, Polysorbate, Sorbitanester, Blockpolymere (z. B. Poloxamere), Glycerolmonofettsäureester (z. B. Glycerolmonostearat), Ester von Polycarbonsäuren und Fettalkohole, Mono- und Diglyceride von Fettsäuren verestert mit Milchsäure, Zitronensäure oder Weinsäure (z. B. Glycerolstearatcitrat), Pemulen®, Lecithine und quartäre Ammoniumverbindungen (z. B. Cetylpyridiniumchlorid).

Die genannten Komponenten können auch als Mischungen eingesetzt werden. Neben den genannten Komponenten 10 können die Vehikel weitere kosmetisch oder dermatologisch verwendet Wirk- und Hilfsstoffe enthalten. Beispiele hierfür sind Vitamine, Aminosäuren, pflanzliche und tierische Extrakte, Antioxidantien, Sonnenschutzmittel, pflanzliche Öle, Antiphlogistika, antimikrobielle Stoffe, Antibiotika, Antipsoriatika, Aknemittel oder Corticoide. Die besagten Wirk- und Hilfsstoffe sind in dem besagten Vehikel, selbst in Gegenwart von Luft, chemisch stabil. In geschlossenen Glasgefäßen, die 1/3 Vehikel und 2/3 Luft enthalten, werden nach 12 Wochen Lagerung bei 40°C 60% und mehr des un- 15 zersetzen Wirk- bzw. Hilfsstoffs wiedergefunden.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen, ohne sie einzuschränken. Die Gehaltsbestimmungen des Vitamin A-Alkohols (Retinol) wurden nach der Bestimmungsmethode des Deutschen Arzneibuchs (Deutsches Arzneibuch 1997, DAB 1997, 12. Ausgabe, 1997) vorgenommen. Die Gehaltsangaben sind stets als Massenanteil w (früher: Gewichtsprozent) ausgedrückt.

20

## Beispiel 1

Im folgenden wird die Zusammensetzung eines erfindungsgemäßen Vehikels 1 gezeigt, welches ein erfindungsgemäßes Stabilisatorsystem enthält. Die Formulierungen V1, V2 und V3 sind Vergleichsbeispiele und entsprechen nicht der 25 Erfindung.

<b>Rohstoff</b>	<b>V1</b>	<b>V2</b>	<b>1</b>	<b>V3</b>
<b>Jojobaöl</b>	<b>2,0 %</b>	<b>2,0 %</b>	<b>2,0 %</b>	<b>2,0 %</b>
<b>Squalen</b>	<b>3,0 %</b>	<b>3,0 %</b>	<b>3,0 %</b>	<b>3,0 %</b>
<b>Mittelketige Triglyceride</b>	<b>8,0 %</b>	<b>8,0 %</b>	<b>8,0 %</b>	<b>8,0 %</b>
<b>Vaseline</b>	<b>3,0 %</b>	<b>3,0 %</b>	<b>3,0 %</b>	<b>3,0 %</b>
<b>Tocopherolacetat</b>	<b>1,0 %</b>	<b>1,0 %</b>	<b>1,0 %</b>	<b>1,0 %</b>
<b>Retinol</b>	<b>0,1 %</b>	<b>0,1 %</b>	<b>0,1 %</b>	<b>0,1 %</b>
<b>Glycerolstearatcitrat</b>	<b>2,0 %</b>	<b>2,0 %</b>	<b>2,0 %</b>	<b>2,0 %</b>
<b>Cetylalkohol</b>	<b>2,0 %</b>	<b>2,0 %</b>	<b>2,0 %</b>	<b>2,0 %</b>
<b>Polyacrylsäure</b>	<b>0,8 %</b>	<b>0,8 %</b>	<b>0,8 %</b>	<b>0,8 %</b>
<b>Sorbitol</b>	<b>5,0 %</b>	<b>5,0 %</b>	<b>5,0 %</b>	<b>5,0 %</b>
<b>Natriumtartrat</b>	<b>0,5 %</b>	<b>0,5 %</b>	<b>0,5 %</b>	<b>0,5 %</b>
<b>Weinsäure</b>	<b>0,3 %</b>	<b>0,3 %</b>	<b>0,3 %</b>	<b>0,3 %</b>
<b>Tromethamol</b>	<b>zur pH Einstellung</b>	<b>zur pH Einstellung</b>	<b>zur pH Einstellung</b>	<b>Zur pH Einstellung</b>
<b>Ascorbinsäure</b>	<b>-</b>	<b>0,2 %</b>	<b>0,2 %</b>	<b>-</b>
<b>Rutin</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>0,2 %</b>	<b>0,2 %</b>
<b>Demineralisiertes Wasser</b>	<b>ad 100 %</b>	<b>ad 100 %</b>	<b>ad 100 %</b>	<b>ad 100 %</b>

65 Die sich ausbildenden Redoxpaare im Vehikel 1 dürften Rutin/Rutin-Radikal und Ascorbinsäure/Dehydroascorbinsäure, eventuell vermittelt über ein Monodehydroascorbinsäure-Radikal, sein.

# DE 100 13 156 A 1

## Beispiel 2

Die folgende Tabelle 1 vergleicht die Stabilität des Retinols in den nicht erfindungsgemäßen Formulierungen V1 und V2 (Vergleichsformulierungen) des Beispiels 1 bei Lagerung weitestgehend ohne Luft in Aluminiumtuben (AT) und in geschlossenen Glasgefäßen (GG), die 1/3 der Vehikel und 2/3 Luft enthalten. Die Werte sind in Prozent der Ausgangskonzentration angegeben. Die Lagerung erfolgt bei Raumtemperatur (RT) und 40°C, der pH Wert beträgt 6.

5

Tabelle 1

Zeit (d)	14 Tage		28 Tage		84 Tage	
	%	RT	40 °C	RT	40 °C	RT
<b>V1, AT</b>	95,6	87,3	88,5	70,2	68,7	44,3
<b>V1, GG</b>	91,7	75,0	80,9	46,6	57,5	10,5
<b>V2, AT</b>	101,6	95,6	99,6	92,1	85,8	58,1
<b>V2, GG</b>	94,8	83,9	85,6	69,1	78,5	33,7

Die Tabelle 1 zeigt, daß Ascorbinsäure alleine die Retinolstabilität verbessern kann, in Gegenwart von Sauerstoff die Stabilität aber unbefriedigend ist und die in dieser Erfindung definierten Stabilitäten deutlich verfehlt werden.

25

## Beispiel 3

Der Einfluß von Rutin auf die Retinolstabilität kann der Tabelle 2 entnommen werden. Formulierung V3 enthält nur Rutin und keine Ascorbinsäure und ist somit nicht erfindungsgemäß. Die Formulierung 1 enthält hingegen Ascorbinsäure und Rutin und ist somit erfindungsgemäß zusammengesetzt. Die Lagerung erfolgt in geschlossenen Glasgefäßen, die 1/3 der Vehikel und 2/3 Luft enthalten und der pH-Werte beträgt 6. Die Werte sind in Prozent der Ausgangskonzentration ausgedrückt.

30

Tabelle 2

Zeit (d)	14 Tage		28 Tage		84 Tage	
	%	RT	40 °C	RT	40 °C	RT
<b>1</b>	101,7	96,6	98,9	94,1	101,1	87,7
<b>V3</b>	93,4	73,1	76,9	45,9	55,1	9,1

Die Tabelle 2 zeigt daß Rutin, im Gegensatz zu den Ansprüchen aus WO 96/18380 (Lanzendorfer et al., Use of flavonoids for protecting unstable cosmetic active substances and constituents in cosmetic and dermatological formulations, 1996) in der Formulierung V3 Retinol nicht stabilisiert, vielmehr sogar prooxidativ wirkt. Nur als Bestandteil des erfindungsgemäßen Redoxsystems, in Verbindung mit dem speziellen Puffer und Vehikel, verbessert Rutin die Stabilität des Retinols (1).

45

## Beispiel 4

Dieses Beispiel zeigt den Einfluß des pH-Werts des Puffers auf die Retinolstabilität. Hierzu wurde der Puffer auf pH 4,5, 6,0 und 7,5 eingestellt. Die Ergebnisse der erfindungsgemäßen Formulierung 1 finden sich in Tabelle 3. Die Lagerung erfolgt in geschlossenen Glasgefäßen, die 1/3 der Vehikel und 2/3 Luft enthalten. Die Werte sind in Prozent der Ausgangskonzentration ausgedrückt.

55

60

65

# DE 100 13 156 A 1

Tabelle 3

5	Zeit (d)	14 Tage		28 Tage		84 Tage	
		%	RT	40 °C	RT	40 °C	RT
10	1, pH 4,5	98,5	83,6	100,2	85,6	71,8	41,0
	1, pH 6,0	101,7	96,6	98,9	94,1	101,1	87,7
	1, pH 7,5	99,8	97,1	102,1	95,4	100,6	89,4

Die Tabelle 3 zeigt, daß das Redoxsystem bei Verwendung eines sauren Puffers (pH 4,5) nicht effektiv ist. Erst die Pufferung im neutralen pH Bereich (6,0 und 7,5) führt zu sehr guten Stabilitäten.

## Beispiel 5

Dieses Beispiel zeigt den Einfluß von Metallchelatoren und synthetischen lipophilen Antioxidantien. Hierzu wurde der erfindungsgemäßen Zubereitung 1 entweder 0,1% Natriumethylendiamintetraessigsäure (2), oder 0,1% Butylhydroxytoluol (3) oder 0,1% Natriumethylendiamintetraessigsäure und 0,1% Butylhydroxytoluol (4) zugefügt. Nach den Ansprüchen aus WO 96/07396 sind diese zur Stabilisierung von Retinol essentiell nötig. Bei Verwendung der vorliegenden Erfindungen wird, im Gegensatz zu den genannten Ansprüchen, keine weitere Stabilisierung erreicht. Tabelle 4 zeigt, daß auf die toxikologisch bedenklichen Stabilisatoren verzichtet werden kann. Die Lagerung erfolgt in geschlossenen Glasgefäßen, die 1/3 der Vehikel und 2/3 Luft enthalten und der pH-Wert beträgt 6. Die Werte sind in Prozent der Ausgangskonzentration ausgedrückt.

Tabelle 4

30	Zeit (d)	14 Tage		28 Tage		84 Tage	
		%	RT	40 °C	RT	40 °C	RT
35	1	101,7	96,6	98,9	94,1	101,1	87,7
	2	99,0	94,2	100,0	89,3	99,4	87,4
	3	102,2	95,7	99,8	96,5	99,1	88,9
40	4	99,6	96,7	101,2	95,4	100,7	90,2

Die Beispiele haben gezeigt, daß nur ein spezielles Redoxsystem, und dieses nur in Kombination mit einem speziellen Puffer in einem wasserhaltigen Vehikel, den Wirkstoff Retinol in Gegenwart von Sauerstoff zu stabilisieren vermag.

Insgesamt vereinen die erfindungsgemäßen Vehikel mit Redoxsystem folgende Vorteile. Es handelt sich um Vehikel mit Wasserphase, welche gegenüber wasserfreien Zubereitungen angenehmer in der Anwendung sind. Die Verwendung der Emulsionen mit Redoxsystem erlaubt den Verzicht auf synthetische Antioxidantien, insbesondere auf das toxikologisch bedenklichen Butylhydroxytoluol (BHT) und Natriumethylendiamintetraessigsäure (NaEDTA). Die Wirk- und Hilfsstoffe sind in der vorliegenden Erfindung selbst in Gegenwart von Sauerstoff stabil. Daher kann auf den erhöhten technischen Aufwand einer Herstellung und Abfüllung der Produkte unter Inertgas (z. B. Argon) verzichtet werden.

## Patentansprüche

1. Wasserhaltige Vehikel mit instabilen Wirk- und/oder Hilfsstoffen zur äußerlichen Anwendung, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Vehikel einen pH-Wert von  $7 \pm 1,8$  aufweist, nach 12 Wochen Lagerung der Vehikel bei 40°C in geschlossenen Glasgefäßen, gefüllt mit 1/3 der Vehikel und 2/3 Luft, mindestens 60% des Wirk- und/oder Hilfsstoffs unzersetzt sind, und das Vehikel folgende Komponenten enthält:
  - A) Ascorbinsäure oder Derivate der Ascorbinsäure, einschließlich Dehydroascorbinsäure, oder Mischungen daraus, in einer Konzentration von 0,01 bis 15% bezogen auf das gesamte Vehikel,
  - B) ein oder mehrere Polyphenole mit einer Katecholstruktur mit konjugierter Carbonyl-Kohlenstoffatom in einer Konzentration von 0,01 bis 15% bezogen auf das gesamte Vehikel,
  - C) ein oder mehrere Puffer bestehend aus einer schwachen Säure oder einer schwachen Base und der entsprechenden Salze in einer Konzentration von 0,1 bis 30% bezogen auf das gesamte Vehikel,
  - D) ein oder mehrere instabile Wirk- und/oder Hilfsstoffe,
  - E) einem wasserhaltigen Vehikel,
  - F) gegebenenfalls weiteren kosmetischen oder dermatologischen Wirk- und Hilfsstoffen.
2. Ein Vehikel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Derivat der Ascorbinsäure aus der Gruppe Dehydroascorbinsäure und Ester der Ascorbinsäure gewählt wird.

# DE 100 13 156 A 1

3. Ein Vehikel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Ascorbinsäure, oder das Derivat davon, in einer Konzentration von 0,1 bis 1,0% eingesetzt wird. 5
4. Ein Vehikel nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyphenol ein Flavonolglykosid mit Katecholstruktur ist und in einer Konzentration von 0,1 bis 1,0%, bezogen auf das gesamte Vehikel, verwendet wird.
5. Ein Vehikel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Flavonolglykosid aus der Gruppe Rutin, Diosmin, Hyperosid, Troxerutin oder Quercitrin gewählt wird.
6. Ein Vehikel nach Anspruch 1, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehr Polyphenole verwendet werden. 10
7. Ein Vehikel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Puffer aus der Gruppe Polycarboxylsäuren und deren Salze, Hydrogenphosphate und deren Salze oder organische Stickstoffverbindungen und deren Salze in einer Konzentration von 0,5–5,0%, bezogen auf das gesamte Vehikel, insbesondere aus der Gruppe Weinsäure/Natriumtartrat, Oxalsäure/Natriumoxalat, Malonsäure/Natriummalonat, Zitronensäure/Natriumcitrat, Polyacrylsäure/Natriumpolyacrylat oder Natriumdihydrogenphosphat/Natriumhydrogenphosphat gewählt wird. 10
8. Ein Vehikel nach dem Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wasserphase einen hydrophilen Gelbildner und ein C<sub>5–7</sub> Polyal (z. B. Xylitol, Mannitol oder Glucose) oder ein Oligosaccharid und einen Stoff enthält, der als Kristallisitionsunterdrücker oder -verzögerer wirkt, wobei dieser Stoff insbesondere die nichtkristallisierende Sorbitol Lösung 70% ist und diese durch katalytische Hydrierung von Stärkehydrolysaten hergestellt wird. 15
9. Ein Vehikel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Gelbildner aus der Gruppe Alginate, Zellulose-derivate, Xanthan Gummi, Stärke, -derivate, Aerosil® Typen, Bentonite, Glycerolmonostearat und Poloxamer 127, insbesondere aus der Gruppe von polyelektrolytischen Polymeren, wie z. B. Polyacrylsäure, Carboxymethylcellulose oder Carrageenan, gewählt wird. 20
10. Ein Vehikel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Wasserphase 30–95% beträgt und das Vehikel keine Natriumethylendiamintetraessigsäure (NaEDTA) oder Derivate davon und keine synthetische Antioxidantien enthält. 25
11. Ein wasserhaltiges Vehikel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein Stabilisator der Emulsion aus der Gruppe Myristyl-, Cetyl-, Stearylalkohol, Polysorbate, Sorbitanester, Blockpolymere (z. B. Poloxamere), Glycerolmonofettsäureester (z. B. Glycerolmonostearat), Ester von Polycarbonsäuren und Fettsäuren, Mono- und Diglyceride von Fettsäuren verestert mit Milchsäure, Zitronensäure oder Weinsäure (z. B. Glycerolstearatcitrat), Pemulen®, Lecithine und quartäre Ammoniumverbindungen gewählt wird, insbesondere mindestens zwei Emulgatoren gewählt werden, wobei einer ein positiv, negativ oder ampholytisch geladener Emulgator ist. 30
12. Ein Vehikel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die instabilen Wirk- und/oder Hilfsstoffe lipophil sind und insbesondere aus der Gruppe Vitamin A, D und E sowie deren Derivate, lipophile UV-Filter wie Cinnameate und der Dibenzoylmethane, ätherische Öle mit ungesättigten Strukturen, ungesättigte Fettsäuren, z. B. Linolsäure und gamma-Linolensäure, Öle und Fette mit ungesättigten Fettsäuren wie Öle aus Borretsch- Nachtkerzen- oder Rosa Mosqueta-Samen gewählt werden. 35
13. Ein Vehikel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert zwischen 6,5 und 7,5 liegt.
14. Ein Vehikel nach einem der Ansprüche 1–13, dadurch gekennzeichnet, daß weitere Wirk- und Hilfsstoffe aus der Gruppe Vitamine, Aminosäuren, pflanzliche und tierische Extrakte, Antioxidantien, Sonnenschutzmittel, pflanzliche Öle, Antiphlogistika, antimikrobielle Stoffe, Antibiotika, Antipsoriatika, Aknemittel oder Corticoide gewählt werden. 40

45

50

55

60

65

**- Leerseite -**

**Water-containing vehicle for cosmetic or dermatological compositions, in which active agents or auxiliaries are stabilized by combination of ascorbic acid or derivative, polyphenol and buffer****Publication number:** DE10013156**Publication date:** 2001-09-20**Inventor:** JENNING VOLKHARD (DE)**Applicant:** JENNING VOLKHARD (DE)**Classification:****- International:** A61K8/60; A61K8/67; A61Q17/00; A61Q19/00;  
A61K8/30; A61Q17/00; A61Q19/00; (IPC1-7):  
A61K7/40; A61K31/05; A61K31/375**- European:** A61Q17/00; A61K8/60A; A61K8/67H; A61Q19/00**Application number:** DE20001013156 20000317**Priority number(s):** DE20001013156 20000317[Report a data error here](#)**Abstract of DE10013156**

A water-containing vehicle (A), containing unstable active agent and/or auxiliary components (I) for external use, in which the pH is 7  $\leq$  1.8 and more than 60% of (I) remains undecomposed after storage for 12 weeks in a closed glass vessel containing 1/3 (A) and 2/3 air at 40 deg C, comprises ascorbic acid and derivatives, polyphenol(s), buffer(s) and further cosmetic and/or dermatological agents. A water-containing vehicle (A), containing unstable active agent and/or auxiliary components (I) for external use, in which the pH is 7  $\leq$  1.8 and more than 60% of (I) remains undecomposed after storage for 12 weeks in a closed glass vessel containing 1/3 (A) and 2/3 air at 40 deg C, comprises (in addition to (I) and the aqueous medium): (a) 0.01-15% ascorbic acid and/or its derivatives; (b) 0.01-15% polyphenol(s) having a catechol structure conjugated with a carbonyl function; (c) 0.1-30% buffer(s) consisting of a weak acid or base and a corresponding salt; and (d) optionally further cosmetic and/or dermatological active agents or auxiliaries.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide